

論文審査の結果の要旨

氏名 中村 碧

本論文は、HIV 感染症における抗 HIV 薬投与下の抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導の効果について、サルエイズモデルを用いて解析を行ったものであり、以下の点について検討したものである。

1. 抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種によって誘導される抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の解析

抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種が CD8 陽性 T 細胞反応の誘導および投薬中止後のウイルス動態に及ぼす影響を明らかにする目的で、SIV 感染サルに対して抗 HIV 薬投与下で治療ワクチン接種を行い、誘導される抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応と投薬中止後のウイルス動態について解析し、以下の結果を得た。

1-1. SIV 感染後投薬開始前に、MHC-I ハプロタイプ *90-010-Ie* を共有するサル群 (E 陽性サル) では Nef 特異的な CD8 陽性 T 細胞反応が優位となり、*89-075-Iw* あるいは *91-010-Is* を共有する群 (W 陽性サル・S 陽性サル) では Gag・Vif 特異的な CD8 陽性 T 細胞反応が優位に誘導されることを示した。一方、投薬下で治療ワクチンを接種したサル群 (治療ワクチン接種群) では、E 陽性サル、W/S 陽性サルのいずれにおいてもワクチン抗原である Gag・Vif 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が優位に誘導されることを明らかにし、投薬下の治療ワクチン接種によって CD8 陽性 T 細胞反応の抗原優位性を変えうることを明らかにした。

1-2. SIV 感染後の投薬によって血漿中ウイルス量が低下することを示した。また、投薬中止後のウイルス量については、治療ワクチン接種群 6 頭と非接種群 6 頭との間で有意差は認められなかったが、治療ワクチン接種群のうち 2 個体では低値を示した。

2. 抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種後の CD8 陽性細胞のウイルス複製抑制能の解析

抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種による CD8 陽性 T 細胞反応誘導がウイルス複製に及ぼす影響を明らかにする目的で、CD8 陽性細胞のウイルス複製抑制能について解析し、以下の結果を得た。

2-1. 投薬前、投薬中、投薬中止後の CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能を解析した結果、非接種群では投薬中の SIV 複製抑制能は低下する一方、治療ワクチン接種群で

は投薬中（治療ワクチン接種後）の SIV 複製抑制能が上昇していることを示し、投薬下の治療ワクチン接種によって、CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能を増強しうることを明らかにした。

2-2. 治療ワクチン接種群において CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能と *in vivo* において確認された抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞頻度との相関について解析した結果、ワクチン接種後の SIV 複製抑制能が Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞頻度と相関することを示し、Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応のウイルス複製抑制への寄与を示唆する結果を得た。

2-3. 治療ワクチン接種群において CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能と血漿中ウイルス量との相関について解析した結果、ワクチン接種後の SIV 複製抑制能は投薬中止後の血漿中ウイルス量と逆相関の関係にあることを示し、治療ワクチン接種によって増強された CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能が投薬中止後の体内ウイルス複製抑制へ貢献しうることを示唆する結果を得た。

以上、本研究は、サルエイズモデルにおいて投薬下の抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応誘導が、CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能と投薬中止後の CD8 陽性 T 細胞反応へ及ぼす影響について新たな知見を示すものであり、ヒト HIV 感染症における投薬下のより安定なウイルス複製抑制に CD8 陽性 T 細胞反応誘導が寄与しうることを示した。また、抗原の違いによって複製抑制能への影響が異なりうることを示しており、特に Gag を標的とする CD8 陽性 T 細胞反応の有効性を示した。これらの結果は、HIV 感染者において、より安定なウイルス複製抑制を目指した治療法の開発に結びつく重要な知見であると考えられる。

なお、本論文中 1-1 に該当する内容は高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、成瀬妙子、木村彰方との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1775 字